

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**Екзиста**

**(Egzysta)**

## **Склад:**

*діюча речовина:* прегабалін;

1 капсула містить 75 мг або 150 мг прегабаліну;

*допоміжні речовини:* лактоза моногідрат, крохмаль кукурудзяний; тальк;

оболонка капсули: заліза оксид червоний (Е 172), титану діоксид (Е 171), желатин (для капсул по 75 мг); титану діоксид (Е 171), желатин (для капсул по 150 мг).

**Лікарська форма.** Капсули тверді.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

- капсули тверді по 75 мг: тверді желатинові капсули розміру 4, кришка капсули непрозора червоно-коричневого кольору, корпус непрозорий білого кольору з чорним відтиском «75 mg», що містить порошок білого або майже білого кольору;

- капсули тверді по 150 мг: тверді желатинові капсули розміру 2, кришка та корпус капсули непрозорі, білого кольору, що містить порошок білого або майже білого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби, інші протиепілептичні засоби.

Код АТХ N03A X16.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Діюча речовина – прегабалін, що є аналогом гамма-аміномасляної кислоти

[(S)-3-(амінометил)-5-метилгексанова кислота].

## Механізм дії

Прегабалін зв'язується з допоміжною субодиницею ( $\alpha_2$ -д білок) потенціалзалежних кальцієвих каналів у центральній нервовій системі (ЦНС).

## Клінічна ефективність і безпека

### *Нейропатичний біль*

Під час досліджень була продемонстрована ефективність препарату для лікування діабетичної нейропатії, постгерпетичної невралгії та ураження спинного мозку. Ефективність препарату при інших видах нейропатичного болю не вивчали.

Прегабалін вивчали у процесі 10 контрольованих клінічних досліджень тривалістю до 13 тижнів з режимом дозування препарату 2 рази на добу та у процесі досліджень тривалістю до 8 тижнів з режимом дозування 3 рази на добу. Загалом профілі безпеки та ефективності для режимів дозування 2 рази на добу і 3 рази на добу були подібними.

У процесі клінічних досліджень тривалістю до 12 тижнів, у яких лікарський засіб застосовували для лікування нейропатичного болю, зменшення болю периферичного та центрального походження спостерігалось після першого тижня та зберігалось протягом усього періоду лікування.

У процесі контрольованих клінічних досліджень периферичного нейропатичного болю у 35 % пацієнтів, які застосовували прегабалін, та у 18 % пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігалось покращання на 50 % за шкалою оцінки болю. Серед пацієнтів, у яких не виникала сонливість, таке покращання спостерігалось у 33 % пацієнтів, які застосовували прегабалін, та у 18 % пацієнтів із групи плацебо. Серед пацієнтів, у яких виникала сонливість, частка пацієнтів, які відповіли на терапію, становила 48 % у групі прегабаліну та 16 % у групі плацебо.

У процесі контрольованого клінічного дослідження нейропатичного болю центрального походження у 22 % пацієнтів, які застосовували прегабалін, та у 7 % пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігалось покращання на 50 % за шкалою оцінки болю.

### *Епілепсія*

Комбінована терапія. Прегабалін вивчали у процесі 3 контрольованих клінічних досліджень тривалістю 12 тижнів з режимом дозування 2 рази на добу або 3 рази на добу. Загалом профілі безпеки й ефективності для режимів дозування 2 рази на добу і 3 рази на добу були подібними.

Зменшення частоти судомних нападів спостерігалось вже на першому тижні.

### *Діти і підлітки*

Ефективність та безпека застосування прегабаліну як допоміжного засобу при епілепсії для дітей віком до 12 років та для підлітків не встановлені. Побічні реакції, що спостерігалися у дослідженні з вивчення фармакокінетики та переносимості, до якого були включені пацієнти віком від 3 місяців до 16 років ( $n = 65$ ), були подібні до побічних реакцій у дорослих. Результати 12-тижневого плацебо-контрольованого дослідження 295 педіатричних пацієнтів віком від 4 до 16 років та 14-денного плацебо-контрольованого дослідження 175 педіатричних пацієнтів віком від 1 місяця до 4 років, проведеного для оцінки ефективності та безпеки прегабаліну як

допоміжна терапія для лікування нападів з частковим початком та двох відкритих досліджень безпеки на 1 рік у 54 та 431 педіатричного пацієнта відповідно, віком від 3 місяців до 16 років з епілепсією, вказують на те, що такі побічні реакції як пірексія та інфекції верхніх дихальних шляхів у дітей спостерігалися частіше, ніж у дорослих пацієнтів з епілепсією (див. розділи «Фармакокінетика», «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

У 12-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні дітям призначали прегабалін по 2,5 мг/кг/добу (максимум 150 мг на добу), прегабалін по 10 мг/кг/добу (максимум 600 мг на добу) або плацебо. Принаймні 50 % зменшення парціальних судомних нападів порівняно з початковим рівнем спостерігалось у 40,6 % пацієнтів, які застосовували прегабалін у дозі 10 мг/кг на добу ( $p = 0,0068$  порівняно з плацебо), 29,1 % пацієнтів, які застосовували прегабалін у дозі 2,5 мг/кг/добу ( $p = 0,2600$  порівняно з плацебо), та 22,6 % тих, хто отримував плацебо.

У 14-денному плацебо-контрольованому дослідженні педіатричним пацієнтам (віком від 1 місяця до молодше 4 років) було призначено прегабалін 7 мг/кг/добу, прегабалін 14 мг/кг/добу або плацебо. Середня частота нападів протягом 24 годин на початку та під час останнього відвідування становила 4,7 та 3,8 для прегабаліну 7 мг/кг/добу, 5,4 та 1,4 для прегабаліну 14 мг/кг/добу та 2,9 та 2,3 для плацебо відповідно. Прегабалін у дозі 14 мг/кг/добу значно зменшив логарифмічно трансформовану частоту нападів порівняно з плацебо ( $p = 0,0223$ ); прегабалін у дозі 7 мг/кг/добу не показав покращення порівняно з плацебо.

Монотерапія (у пацієнтів з уперше діагностованим захворюванням).

Прегабалін вивчали у процесі 1 контрольованого клінічного дослідження тривалістю 56 тижнів з режимом дозування 2 рази на добу. При застосуванні прегабаліну не було досягнуто не меншої ефективності порівняно зі застосуванням ламотриджину, згідно з оцінкою через 6 місяців кінцевої точки – відсутності судомних нападів. Прегабалін і ламотриджин були однаково безпечними та добре переносилися.

Генералізований тривожний розлад.

Прегабалін вивчали у процесі 6 контрольованих досліджень тривалістю 4–6 тижнів, одного дослідження тривалістю 8 тижнів з участю пацієнтів літнього віку та одного тривалого дослідження з вивчення профілактики рецидиву з подвійною сліпою фазою профілактики рецидиву тривалістю 6 місяців.

Зменшення симптомів генералізованого тривожного розладу відповідно до шкали Гамільтона для оцінки тривожності (НАМ-А) спостерігалось вже на тижні 1.

У процесі контрольованих клінічних досліджень (тривалістю 4–8 тижнів) у 52 % пацієнтів, які застосовували прегабалін, та у 38 % пацієнтів із групи плацебо спостерігалось покращання не менше ніж на 50 % за загальною кількістю балів за шкалою НАМ-А від початкового рівня до кінцевої точки.

Під час контрольованих досліджень нечіткість зору частіше спостерігалась у пацієнтів, які застосовували прегабалін, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо. У більшості випадків це явище зникало при продовженні терапії. Офтальмологічне обстеження (включаючи перевірку гостроти зору, формальну перевірку поля зору та дослідження очного дна при розширеній зіниці) у рамках контрольованих клінічних досліджень було проведено у понад 3600 пацієнтів. Серед цих пацієнтів гострота зору погіршилася у 6,5 % пацієнтів у групі прегабаліну та у 4,8 % пацієнтів у групі плацебо. Зміни поля зору виявлено у 12,4 % пацієнтів, які застосовували

прегабалін, та у 11,7 % пацієнтів із групи плацебо. Зміни очного дна виявлені у 1,7 % пацієнтів, які застосовували прегабалін, та у 2,1 % пацієнтів групи плацебо.

### *Фармакокінетика.*

Фармакокінетичні показники прегабаліну в рівноважному стані були подібними у здорових добровольців, пацієнтів з епілепсією, які приймали протиепілептичні препарати, та у пацієнтів із хронічним боєм.

#### Абсорбція

Прегабалін швидко всмоктується при прийомі натще і досягає максимальної концентрації у плазмі крові протягом 1 години після одноразового або багаторазового застосування. Розрахована біодоступність прегабаліну при пероральному застосуванні становить  $\geq 90$  % і не залежить від дози. При багаторазовому застосуванні рівноважний стан досягається через 24–48 годин. Швидкість всмоктування прегабаліну знижується при одночасному прийомі з їжею, що призводить до зменшення максимальної концентрації ( $C_{\max}$ ) приблизно на 25–30 % і подовження часу досягнення максимальної концентрації ( $t_{\max}$ ) приблизно до 2,5 годин. Однак прийом прегабаліну одночасно з їжею не мав клінічно значущого впливу на ступінь його абсорбції.

#### Розподіл

У процесі доклінічних досліджень було показано, що прегабалін проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр у мишей, щурів і мавп. Встановлено, що прегабалін проникає крізь плаценту у щурів і виділяється в молоко щурів у період лактації. У людини об'єм розподілу прегабаліну після перорального застосування становить приблизно 0,56 л/кг. Прегабалін не зв'язується з білками плазми крові.

#### Метаболізм

У людини прегабалін зазнає незначного метаболізму. Після введення дози міченого радіоактивною міткою прегабаліну приблизно 98 % радіоактивної речовини виводилося зі сечею у вигляді незміненого прегабаліну. Частка N-метильованої похідної прегабаліну – основного метаболіту препарату, що визначався в сечі, – становила 0,9 % від введеної дози. Під час доклінічних досліджень не відбувалося рацемізації S-енантіомера прегабаліну в R-енантіомер.

Прегабалін виводиться зі системного кровотоку в незміненому вигляді, переважно нирками. Середній період напіввиведення прегабаліну становить 6,3 години. Плазмовий та нирковий кліренс прегабаліну прямо пропорційні кліренсу креатиніну (див. розділ «Фармакокінетика», «Ниркова недостатність»).

Пацієнтам із порушеннями функції нирок або пацієнтам на гемодіалізі необхідна корекція дози препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози», таблиця).

#### Лінійність/нелінійність

Фармакокінетика прегабаліну є лінійною для всього рекомендованого діапазону доз. Варіабельність фармакокінетики прегабаліну серед пацієнтів є низькою (< 20 %).

Фармакокінетика при багаторазовому застосуванні є передбачуваною на підставі даних, отриманих при застосуванні одноразової дози. Таким чином, немає потреби в плановому контролі концентрації прегабаліну у плазмі крові.

### Стать

Результати клінічних досліджень свідчать про відсутність клінічно значущого впливу статі на концентрацію прегабаліну в плазмі крові.

### Ниркова недостатність

Кліренс прегабаліну прямо пропорційний до кліренсу креатиніну. Крім цього, прегабалін ефективно видаляється з плазми крові за допомогою гемодіалізу (після 4 годин гемодіалізу концентрація прегабаліну в плазмі крові зменшується приблизно на 50 %). Оскільки препарат виводиться в основному нирками, пацієнтам з нирковою недостатністю необхідно зменшувати дозу препарату, а після гемодіалізу застосовувати додаткову дозу (див. розділ «Спосіб застосування та дози», таблиця).

### Печінкова недостатність

Спеціальних фармакокінетичних досліджень у пацієнтів з печінковою недостатністю не проводилося. Оскільки прегабалін не зазнає значного метаболізму та виводиться зі сечею переважно у незміненому вигляді, то мало ймовірно, щоб порушення функції печінки мало значущий вплив на концентрацію прегабаліну у плазмі крові.

### Діти

Фармакокінетику прегабаліну оцінювали у дітей з епілепсією (вікові групи: від 1 до 23 місяців, від 2 до 6 років, від 7 до 11 років і від 12 до 16 років) при застосуванні доз 2,5 мг/кг/добу, 5 мг/кг/добу, 10 мг/кг/добу та 15 мг/кг/добу у процесі дослідження з вивчення фармакокінетики та переносимості.

Після перорального застосування прегабаліну дітям натще  $t_{max}$  в плазмі крові був у цілому аналогічним у всіх вікових групах і становив від 0,5 години до 2 годин після прийому.

Значення  $C_{max}$  і площі під кривою залежності концентрації від часу (AUC) прегабаліну зростали лінійно зі збільшенням дози в кожній віковій групі. У дітей з масою тіла до 30 кг значення AUC було нижчим на 30 %, що зумовлено збільшенням на 43 % кліренсу, скоригованого за масою тіла, у цих пацієнтів порівняно з пацієнтами з масою тіла  $\geq 30$  кг.

Кінцевий період напіввиведення прегабаліну становив у середньому приблизно 3–4 години у дітей віком до 6 років та 4–6 годин у дітей віком від 7 років.

У процесі популяційного фармакокінетичного аналізу було показано, що кліренс креатиніну був значущою коваріатою для кліренсу перорального прегабаліну, а маса тіла була значущою коваріатою для уявного об'єму розподілу перорального прегабаліну, і цей зв'язок був аналогічним у дітей і дорослих пацієнтів.

Фармакокінетику прегабаліну у пацієнтів віком до 3 місяців не вивчали (див. розділи «Фармакодинаміка», «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

### Пацієнти літнього віку

Кліренс прегабаліну має тенденцію до зменшення з віком. Таке зменшення кліренсу прегабаліну при його застосуванні перорально узгоджується зі зменшенням кліренсу креатиніну, пов'язаним зі збільшенням віку. Пацієнтам із порушеннями функції нирок, пов'язаними з віком, може потребуватися зменшення дози прегабаліну (див. розділ «Спосіб застосування та дози», таблиця).

### Період годування груддю

Фармакокінетику прегабаліну при його застосуванні у дозі 150 мг кожні 12 годин (добова доза становить 300 мг) оцінювали у 10 жінок, які годували груддю, щонайменше через 12 тижнів після пологів. Годування груддю не впливало або мало незначний вплив на фармакокінетику прегабаліну. Прегабалін проникав у грудне молоко, при цьому його середня концентрація у рівноважному стані становила приблизно 76 % від концентрації у плазмі крові матері. Розрахована доза, яку отримує немовля з грудним молоком (при середньому споживанні молока 150 мл/кг/добу) від жінки, яка приймає прегабалін у дозі 300 мг на добу або у максимальній дозі 600 мг на добу, становить 0,31 мг/кг/добу або 0,62 мг/кг/добу відповідно. Ці розраховані дози становлять приблизно 7 % від загальної добової дози у матері у перерахуванні на міліграм на кілограм.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

#### *Нейропатичний біль*

Препарат Екзиста показаний для лікування нейропатичного болю у дорослих при ушкодженні периферичної та центральної нервової системи.

#### *Епілепсія*

Препарат Екзиста призначають як додаткову терапію при парціальних судомних нападах із вторинною генералізацією або без такої у дорослих.

#### *Генералізований тривожний розлад*

Препарат Екзиста призначений для лікування генералізованого тривожного розладу у дорослих.

#### *Фіброміалгія.*

### ***Протипоказання.***

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад».

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Оскільки прегабалін екскретується переважно у незміненому вигляді зі сечею, зазнає незначного метаболізму в організмі людини ( $\leq 2\%$  дози виділяється із сечею у формі метаболітів), не інгібує метаболізм інших препаратів *in vitro* і не зв'язується з білками плазми крові, то мало ймовірно, що прегабалін може спричиняти фармакокінетичну взаємодію або бути об'єктом такої взаємодії.

#### Дослідження *in vivo* та популяційний фармакокінетичний аналіз

Таким чином, у дослідженнях *in vivo* не спостерігалось клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії між прегабаліном і фенітоїном, карбамазепіном, вальпроєвою кислотою, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодоном чи етанолом. Популяційний фармакокінетичний аналіз продемонстрував, що пероральні протидіабетичні засоби, діуретики, інсулін, фенобарбітал, тіагабін і топірамат не мають клінічно значущого впливу на кліренс прегабаліну.

#### Пероральні контрацептиви, норетистерон та (або) етинілестрадіол

Одночасне застосування прегабаліну з пероральними контрацептивами, норетистероном та (або) етинілестрадіолом не впливає на фармакокінетику рівноважного стану жодного з цих лікарських засобів.

#### Лікарські засоби, що впливають на ЦНС

Прегабалін може потенціювати ефекти етанолу та лоразепаму. У період постмаркетингового нагляду повідомляли про випадки дихальної недостатності, коми та летального наслідку у пацієнтів, які приймали прегабалін разом з опіоїдами та/або іншими лікарськими засобами, що пригнічують функцію ЦНС. Прегабалін, імовірно, посилює порушення когнітивних та основних моторних функцій, які спричинені оксикодоном.

#### Взаємодії у пацієнтів літнього віку

Спеціальних досліджень фармакодинамічної взаємодії за участю добровольців літнього віку не проводили. Дослідження взаємодії лікарських засобів проводили лише у дорослих пацієнтів.

### **Особливості застосування.**

#### Пацієнти з цукровим діабетом

Відповідно до чинної клінічної практики, деякі пацієнти з цукровим діабетом, маса тіла яких збільшилася під час терапії прегабаліном, можуть потребувати корекції дози цукрознижувальних лікарських засобів.

#### Реакції гіперчутливості

Після виходу препарату на ринок повідомляли про розвиток реакцій гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк. При виникненні таких симптомів ангіоневротичного набряку як набряк обличчя, періоральний набряк або набряк верхніх дихальних шляхів застосування прегабаліну слід негайно припинити.

#### Запаморочення, сонливість, втрата свідомості, сплутаність свідомості та порушення психіки

Застосування прегабаліну супроводжувалося появою запаморочення та сонливості, що може збільшити ризик виникнення травматичних випадків (падіння) у пацієнтів літнього віку. Також після виходу препарату на ринок повідомлялося про випадки втрати свідомості, сплутаності свідомості та порушення психіки. У зв'язку з цим пацієнтам слід рекомендувати бути обережними, поки їм не стануть відомі можливі ефекти цього лікарського засобу.

### Розлади зору

Під час контрольованих досліджень нечіткість зору частіше спостерігалася у пацієнтів, які приймали прегабалін, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо. У більшості випадків це явище зникало при продовженні терапії. У процесі клінічних досліджень, у яких проводили офтальмологічне обстеження, частота випадків погіршення гостроти зору та зміни поля зору була вищою у пацієнтів, які застосовували прегабалін, порівняно з пацієнтами із групи плацебо; частота виникнення змін очного дна була вищою у пацієнтів із групи плацебо (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Після виходу препарату на ринок також повідомляли про побічні реакції з боку органів зору, включаючи втрату зору, нечіткість зору або інші зміни гостроти зору, багато з яких були тимчасовими. Після припинення застосування прегабаліну ці симптоми з боку органів зору можуть зникнути або зменшитися.

### Ниркова недостатність

Повідомлялося про випадки розвитку ниркової недостатності, яка іноді була оборотною після припинення застосування прегабаліну.

### Відміна супутніх протиепілептичних препаратів

Наразі недостатньо даних щодо того, чи можна відмінити супутні протиепілептичні препарати після того, як у результаті додавання прегабаліну до терапії буде досягнуто контроль судом, щоб перейти до монотерапії прегабаліном.

### Симптоми відміни

У деяких пацієнтів після припинення короткострокової або тривалої терапії прегабаліном спостерігалися симптоми відміни препарату. Повідомляли про такі явища: безсоння, головний біль, нудота, тривожність, діарея, грипоподібний синдром, нервозність, депресія, суїцидальні думки, біль, судоми, гіпергідроз і запаморочення, які вказують на фізичну залежність. Цю інформацію слід повідомити пацієнту перед початком терапії.

Судоми, зокрема епілептичний статус та великі судомні напади, можуть виникати під час терапії прегабаліном або невдовзі після його відміни.

Дані щодо відміни прегабаліну після тривалого застосування вказують на те, що частота виникнення та ступінь тяжкості симптомів відміни можуть залежати від дози.

### Застійна серцева недостатність

Після виходу препарату на ринок повідомляли про застійну серцеву недостатність у деяких пацієнтів, які приймали прегабалін. Така реакція спостерігалася здебільшого під час лікування прегабаліном нейропатичного болю у пацієнтів літнього віку з вже існуючими серцево-судинними порушеннями. Таким пацієнтам прегабалін слід застосовувати з обережністю. При припиненні застосування прегабаліну це явище може зникнути.

### Суїцидальне мислення та поведінка

Повідомлялося про випадки суїцидального мислення та поведінки у пацієнтів, які отримували терапію протиепілептичними препаратами за деякими показаннями. За результатами метааналізу даних, отриманих у процесі рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень протиепілептичних препаратів, також спостерігалось невелике підвищення ризику появи суїцидального мислення та поведінки. Механізм виникнення цього ризику невідомий, а наявні дані не виключають можливості існування підвищеного ризику при застосуванні прегабаліну.

У зв'язку з цим необхідно ретельно спостерігати за пацієнтами для виявлення ознак суїцидального мислення й поведінки та розглянути доцільність призначення відповідного лікування. У разі появи ознак суїцидального мислення або поведінки пацієнти (та особи, які доглядають за ними) повинні звернутися по медичну допомогу.

### Погіршення функції нижніх відділів шлунково-кишкового тракту

Після виходу препарату на ринок повідомлялося про явища, пов'язані з порушенням функції нижніх відділів шлунково-кишкового тракту (непрохідність кишечника, паралітична непрохідність кишечника, запор), при застосуванні прегабаліну разом із лікарськими засобами, що можуть викликати запор, наприклад з опіоїдними анальгетиками. При одночасному застосуванні прегабаліну та опіоїдів слід вжити заходів для профілактики запорів (особливо у жінок та пацієнтів літнього віку).

### Одночасне застосування з опіоїдними лікарськими засобами

Рекомендується з обережністю призначати прегабалін одночасно з опіоїдами через ризик депресії ЦНС. У дослідженні пацієнтів, які приймали прегабалін одночасно з опіоїдами, контроль та аналіз випадків мали підвищений ризик летального наслідку, пов'язаного з опіоїдами, порівняно зі застосуванням опіоїдів (скориговане співвідношення шансів [aOR], 1,68 [95 % ДІ, 1,19-2,36]). Цей підвищений ризик спостерігався при низьких дозах прегабаліну ( $\leq 300$  мг, aOR 1,52 [95 % ДІ, 1,04-2,22]), також спостерігалася тенденція до більшого ризику при високих дозах прегабаліну ( $> 300$  мг, aOR 2,51 [95 % ДІ 1,24-5,06]).

### Неправильне застосування, зловживання або залежність

Повідомлялося про випадки неправильного застосування, зловживання та залежності. Слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам зі зловживанням різними речовинами в анамнезі; необхідно спостерігати за пацієнтом для виявлення симптомів неправильного застосування, зловживання або залежності від прегабаліну (повідомлялося про випадки розвитку звикання, перевищення призначеної дози; поведінки, спрямованої на отримання препарату).

### Пригнічення дихання

Повідомляли про тяжке пригнічення дихання, пов'язане зі застосуванням прегабаліну. Пацієнти з розладами дихальної функції, респіраторними або неврологічними захворюваннями, нирковою недостатністю, одночасним застосуванням депресантів ЦНС та особи літнього віку можуть мати більший ризик розвитку цієї тяжкої побічної реакції. Такі пацієнти можуть потребувати коригування дози.

### Енцефалопатія

Повідомлялося про випадки енцефалопатії, що виникали переважно у пацієнтів зі супутніми

захворюваннями, що можуть спровокувати енцефалопатію.

У зв'язку з лікуванням прегабаліном рідко повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, які можуть бути небезпечними для життя або мати летальний наслідок. Під час призначення лікарського засобу пацієнтам слід повідомити про ознаки та симптоми та уважно стежити за шкірними реакціями. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що вказують на ці реакції, потрібно негайно відмінити застосування прегабаліну та розглянути альтернативне лікування (у разі необхідності).

### Жінки, здатні завагітніти/засоби контрацепції

Застосування лікарського засобу Екзиста у першому триместрі вагітності може спричинити серйозні вроджені дефекти у плода. Прегабалін не слід застосовувати під час вагітності, за винятком випадків, коли очікувана користь для матері явно переважає потенційний ризик для плода. Жінки дітородного віку повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування.

### Непереносимість лактози

Препарат Екзиста містить лактозу. Пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями як непереносимість галактози, лактазна недостатність Лаппа або синдром мальабсорбції глюкози та галактози не слід застосовувати цей препарат.

### Лікування нейропатичного болю центрального походження внаслідок ураження спинного мозку

Під час лікування нейропатичного болю центрального походження, спричиненого ураженням спинного мозку, збільшувалася частота побічних реакцій у цілому, а також побічних реакцій з боку ЦНС (наприклад, антиспастичних препаратів), необхідних для лікування цього стану. Цю обставину слід брати до уваги, призначаючи прегабалін при такому стані.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

### Жінки, здатні завагітніти/засоби контрацепції для жінок і чоловіків

Оскільки потенційний ризик для людини невідомий, жінки, здатні завагітніти, повинні використовувати ефективні засоби контрацепції.

### Вагітність

Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність. Доведено, що прегабалін проникає крізь плаценту у щурів (див. розділ «Фармакокінетика»). Прегабалін може проникати через плаценту людини.

### *Основні вроджені вади розвитку*

Дані скандинавського обсерваційного дослідження, де брало участь понад 2700 вагітних, які застосовували прегабалін у першому триместрі вагітності, показали більш високу поширеність

великих вроджених вад розвитку серед педіатричної популяції (живих чи мертвонароджених дітей), які застосовували прегабалін, порівняно з групою, яка його не застосовувала (5,9 % проти 4,1 %). Ризик вроджених вад розвитку серед педіатричної популяції, яка застосовувала прегабалін у першому семестрі вагітності, був дещо вищим, порівняно з популяцією, яка його не застосовувала (скоригований коефіцієнт поширеності та 95 % довірчий інтервал: 1,14 (0,96 - 1,35)), а також порівняно з популяцією, яка застосовувала ламотриджин (1,29 (1,01 1,65) або дулоксетин (1,39 (1,07 1,82)). Аналіз конкретних вад розвитку показав вищий ризик виникнення вад розвитку нервової системи, очей, орофациальних щілин, вад розвитку сечовивідних шляхів та статевих органів, але цифри були невеликими і оцінки неточними.

Препарат не слід застосовувати в період вагітності без нагальної потреби (застосовувати тільки тоді, коли очікувана користь для матері явно перевищує можливий ризик для плода).

#### Період годування груддю

Невелика кількість прегабаліну була виявлена у молоці жінок, які годують груддю. Слід повідомити жінкам, які годують груддю, що годування груддю не рекомендується під час застосування прегабаліну.

#### Фертильність

Клінічні дані щодо впливу прегабаліну на фертильність жінок відсутні.

Під час клінічного дослідження з вивчення впливу прегабаліну на рухливість сперматозоїдів здорові добровольці чоловічої статі застосовували прегабалін у дозі 600 мг на добу. Після застосування препарату протягом 3 місяців жодного впливу на рухливість сперматозоїдів не виявлено.

У процесі дослідження фертильності у самиць щурів спостерігався небажаний вплив на репродуктивну функцію. У процесі дослідження фертильності у самців щурів спостерігався небажаний вплив на репродуктивну функцію та розвиток. Клінічна значущість цих результатів невідома.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Лікарський засіб Екзиста може мати незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Лікарський засіб Екзиста може викликати запаморочення й сонливість і таким чином впливати на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. У зв'язку з цим пацієнтам слід рекомендувати утримуватися від керування транспортними засобами, від роботи зі складною технікою чи від іншої потенційно небезпечної діяльності, поки не стане відомо, чи впливає цей лікарський засіб на їхню здатність до такої діяльності.

#### **Спосіб застосування та дози.**

*Спосіб застосування*

Препарат Екзиста приймати незалежно від вживання їжі.

Даний лікарський засіб призначений виключно для перорального застосування.

### Дози

Діапазон доз препарату може змінюватися у межах 150-600 мг на добу. Добову дозу розподіляти на 2 або 3 прийоми.

### Нейропатичний біль

Терапію прегабаліном можна розпочати з дози 150 мг на добу, розподіленої на 2 або 3 прийоми. Залежно від індивідуальної відповіді та переносимості препарату пацієнтом дозу можна збільшити до 300 мг на добу через 3-7 днів, а у разі необхідності – до максимальної дози 600 мг на добу ще після 7 днів.

### Епілепсія

Терапію прегабаліном можна розпочати з дози 150 мг на добу, розподіленої на 2 або 3 прийоми. Залежно від індивідуальної відповіді та переносимості препарату пацієнтом дозу можна збільшити до 300 мг на добу після першого тижня лікування. Ще через один тиждень дозу можна збільшити до максимальної – 600 мг на добу.

### Генералізований тривожний розлад

Доза, яку розподіляють на 2 або 3 прийоми, може змінюватися у межах 150-600 мг на добу. Періодично слід переглядати необхідність продовження терапії.

Терапію прегабаліном можна розпочати з дози 150 мг на добу. Залежно від індивідуальної відповіді та переносимості препарату пацієнтом дозу можна збільшити до 300 мг на добу після першого тижня лікування. Після ще одного тижня прийому дозу можна збільшити до 450 мг на добу. Ще через один тиждень дозу можна збільшити до максимальної – 600 мг на добу.

### Фіброміалгія

Рекомендована доза препарату для лікування фіброміалгії становить від 300 мг до 450 мг на добу. Лікування слід розпочинати зі застосування дози 75 мг 2 рази на добу (150 мг на добу). Залежно від ефективності та переносимості, дозу можна збільшувати до 150 мг 2 рази на добу (300 мг на добу) протягом одного тижня. Для пацієнтів, для яких застосування дози 300 мг на добу є недостатньо ефективним, можна збільшити дозу до 225 мг 2 рази на добу (450 мг на добу). Хоча існує дослідження застосування дози 600 мг на добу, доказів того, що застосування цієї дози буде мати додаткову перевагу, немає; також така доза мала гіршу переносимість. Беручи до уваги дозозалежні побічні реакції, застосування доз вище 450 мг на добу не рекомендується. Оскільки лікарський засіб Екзиста виводиться головним чином нирками, слід коригувати дозу препарату пацієнтам із порушеннями функції нирок.

### Відміна прегабаліну

Відповідно до діючої клінічної практики, припиняти терапію прегабаліном рекомендується поступово, протягом щонайменше одного тижня, незалежно від показань.

### Порушення функції нирок

Прегабалін виводиться зі системного кровотоку в незміненому вигляді, переважно нирками. Оскільки кліренс прегабаліну прямо пропорційний до кліренсу креатиніну (див. розділ «Фармакокінетика»), зменшувати дозу пацієнтам із порушеннями функції нирок слід індивідуально як зазначено у таблиці, відповідно до кліренсу креатиніну ( $CL_{cr}$ ), який визначають за формулою:



Прегабалін ефективно видаляється з плазми крові за допомогою гемодіалізу (50 % препарату протягом 4 годин). Для пацієнтів на гемодіалізі добову дозу прегабаліну слід коригувати відповідно до функції нирок. Крім добової дози, одразу після кожної 4-годинної процедури гемодіалізу необхідно застосовувати додаткову дозу препарату (див. таблицю).

Корекція дози прегабаліну відповідно до функції нирок

Таблиця

| Кліренс креатиніну ( $CL_{cr}$ ) (мл/хв) | Загальна добова доза прегабаліну * |                               | Режим дозування      |
|------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|----------------------|
|                                          | Початкова доза (мг на добу)        | Максимальна доза (мг на добу) |                      |
| $\geq 60$                                | 150                                | 600                           | 2 або 3 рази на добу |
| $\geq 30 - < 60$                         | 75                                 | 300                           | 2 або 3 рази на добу |
| $\geq 15 - < 30$                         | 25-50                              | 150                           | 1 або 2 рази на добу |
| $< 15$                                   | 25                                 | 75                            | 1 раз на добу        |
| Додаткова доза після гемодіалізу (мг)    |                                    |                               |                      |
|                                          | 25                                 | 100                           | Однократна доза      |

\* Загальну добову дозу (мг на добу) слід розподілити на декілька прийомів відповідно до режиму дозування, щоб отримати дозу для однократного прийому (мг/дозу).

Додаткова доза – це додаткова однократна доза.

-

#### Печінкова недостатність

Для пацієнтів із порушеннями функції печінки необхідності у корекції дози немає (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років).

Для пацієнтів літнього віку через порушення функції нирок може знадобитися зменшення дози прегабаліну (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату Екзиста при його застосуванні дітям віком до 18 років не встановлені. Доступна дотепер інформація наведена у розділі «Побічні реакції», а також у розділах «Фармакодинаміка» і «Фармакокінетика», однак, враховуючи дані цих розділів, неможливо надати жодних рекомендацій щодо дозування цієї категорії пацієнтів.

### ***Передозування.***

Після виходу препарату на ринок повідомлялося, що найчастішими побічними реакціями при передозуванні прегабаліну були сонливість, сплутаність свідомості, збудження та неспокій. Також надходили повідомлення про судоми.

Рідко повідомлялося про випадки коми.

Лікування передозування прегабаліну полягає у загальних підтримувальних заходах та за потреби може включати гемодіаліз (див. розділ «Спосіб застосування та дози», таблиця).

### ***Побічні реакції.***

У клінічній програмі з дослідження прегабаліну його отримали понад 8900 пацієнтів, з них 5600 – учасники подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень. Найчастішими зареєстрованими побічними реакціями були запаморочення та сонливість. Побічні реакції зазвичай були легкого або помірного ступеня. В усіх контрольованих дослідженнях показник відміни препарату через побічні реакції становив 12 % серед пацієнтів, які приймали прегабалін, та 5 % серед пацієнтів, які отримували плацебо. Найчастішими побічними реакціями, що призводили до припинення застосування препарату дослідження у групі прегабаліну, були запаморочення та сонливість.

Нижче наведені всі побічні реакції, що виникали частіше, ніж при застосуванні плацебо, та більше ніж у одного пацієнта; ці побічні реакції перелічені за системами органів та за частотою: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ); частота невідома (не може бути оцінена на основі наявних даних). У кожній групі за частотою виникнення побічні реакції представлені у порядку зниження ступеня їх проявів.

Зазначені побічні реакції також можуть бути пов'язані з перебігом основного захворювання та (або) супутнім застосуванням інших лікарських засобів.

Під час лікування нейропатичного болю центрального походження, спричиненого ураженням спинного мозку, збільшувалася частота побічних реакцій у цілому, частота побічних реакцій з боку ЦНС, особливо сонливість (див. розділ «Особливості застосування»).

Додаткові побічні реакції, про які повідомлялося після виходу препарату на ринок, наведені нижче і позначені курсивом.

#### ***Інфекції та інвазії***

Часто: назофарингіт.

#### ***Порушення з боку крові та лімфатичної системи***

Нечасто: нейтропенія.

### *Порушення з боку імунної системи*

Нечасто: гіперчутливість.

Рідко: ангіоневротичний набряк, алергічні реакції, анафілактичні реакції.

### *Порушення обміну речовин, метаболізму*

Часто: підвищення апетиту.

Нечасто: втрата апетиту, гіпоглікемія.

### *З боку психіки*

Часто: ейфоричний настрій, сплутаність свідомості, дратівливість, дезорієнтація, безсоння, зниження лібідо.

Нечасто: галюцинації, панічні атаки, неспокій, збудження, депресія, пригнічений настрій, піднесений настрій, агресія, зміни настрою, деперсоналізація, утруднений добір слів, патологічні сновидіння, посилення лібідо, аноргазмія, апатія.

Рідко: розгальмовування, суїцидальна поведінка, суїцидальні думки.

### *Порушення з боку нервової системи*

Дуже часто: запаморочення, сонливість, головний біль.

Часто: атаксія, порушення координації, тремор, дизартрія, амнезія, погіршення пам'яті, порушення уваги, парестезія, гіпестезія, седативний ефект, порушення рівноваги, летаргія.

Нечасто: синкопе, ступор, міоклонія, втрата свідомості, психомоторна гіперактивність, дискінезія, постуральне запаморочення, інтенційний тремор, ністагм, порушення когнітивних функцій, порушення психіки, розлади мовлення, гіпорексія, гіперестезія, відчуття печіння, агевзія, загальне нездужання, апатія, навколоротова парестезія, міоклонус.

Рідко: судоми, паросмія, гіпокінезія, дисфагія, гіпалгезія, залежність, мозочковий синдром, синдром зубчастого колеса, кома, делірій, енцефалопатія, екстрапірамідний синдром, синдром Гієна-Барре, внутрішньочерепна гіпертензія, маніакальні реакції, параноїдні реакції, розлади сну, паркінсонізм.

### *Порушення з боку органів зору*

Часто: нечіткість зору, диплопія, кон'юнктивіт.

Нечасто: втрата периферичного зору, порушення зору, набряк очей, дефекти поля зору, зниження гостроти зору, біль в очах, астенопія, фотопсія, сухість в очах, підвищене слезовиділення, подразнення очей, блефарит, порушення акомодції, крововилив в око, світлобоязнь, набряк сітківки.

Рідко: втрата зору, кератит, осцилопсія, зміна зорового сприйняття глибини, мідріаз, страбізм, яскравість зору, анізокорія, виразки рогівки, екзофтальм, параліч очного м'яза, ірит, кератокон'юнктивіт, міоз, нічна сліпота, офтальмоплегія, атрофія зорового нерва, набряк диска зорового нерва, птоз, увеїт.

*Порушення з боку органів слуху та рівноваги*

Часто: вертиго.

Нечасто: гіперакузія.

*Порушення з боку серця*

Нечасто: тахікардія, атріовентрикулярна блокада першого ступеня, синусова брадикардія, застійна серцева недостатність.

Рідко: подовження інтервалу QT, синусова тахікардія, синусова аритмія.

*Порушення з боку судин*

Нечасто: артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, припливи, гіперемія, відчуття холоду в кінцівках.

*Порушення з боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння*

Часто: фаринголарингеальний біль.

Нечасто: задишка, носова кровотеча, кашель, закладеність носа, риніт, хропіння, сухість слизової оболонки носа.

Рідко: набряк легень, стиснення у горлі, ларингоспазм, апное, ателектаз, бронхіоліт, гикавка, фіброз легенів, позіхання.

Частота невідома: пригнічення дихання.

*Порушення з боку шлунково-кишкового тракту*

Часто: блювання, нудота, запор, діарея, метеоризм, здуття живота, сухість у роті, гастроентерит.

Нечасто: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, гіперсекреція слини, гіпестезія ротової порожнини, холецистит, холелітіаз, коліт, шлунково-кишкова кровотеча, мелена, набряк язика, ректальна кровотеча.

Рідко: асцит, панкреатит, набряк язика, дисфагія, афтозний стоматит, виразка стравоходу, періодонтальний абсцес.

*Порушення з боку гепатобіліарної системи*

Нечасто: підвищення рівня печінкових ферментів\*.

Рідко: жовтяниця.

Дуже рідко: печінкова недостатність, гепатит.

#### *Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини*

Часто: пролежні.

Нечасто: папульозне висипання, кропив'янка, гіпергідроз, свербіж, алопеція, сухість шкіри, екзема, гірсутизм, виразки шкіри, везикуло-бульозні висипання.

Рідко: синдром Стівенса–Джонсона, холодний піт, ексfolіативний дерматит, ліхеноїдний дерматит, меланоз, розлади з боку нігтів, петехіальний висип, пурпура, пустулярний висип, атрофія шкіри, некроз шкіри, шкірні та підшкірні вузлики, токсичний епідермальний некроліз.

#### *Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини*

Часто: м'язові судоми, артралгія, біль у спині, біль у кінцівках, спазми м'язів шиї.

Нечасто: набряк суглобів, міалгія, посіпування м'язів, біль у шиї, скутість м'язів.

Рідко: рабдоміоліз.

#### *З боку нирок та сечовивідних шляхів*

Нечасто: нетримання сечі, дизурія, альбумінурія, гематурія, утворення каменів у нирках, нефрит.

Рідко: ниркова недостатність, олігурія, затримка сечі, гостра ниркова недостатність, гломерулонефрит, пієлонефрит.

#### *Порушення статеві системи та молочних залоз*

Часто: еректильна дисфункція, імпотенція.

Нечасто: статева дисфункція, затримка еякуляції, дисменорея, біль у молочних залозах, лейкорея, менорагія, метрорагія.

Рідко: аменорея, виділення з молочних залоз, збільшення молочних залоз, гінекомастія, цервіцит, баланіт, епідидиміт.

#### *Загальні розлади та реакції у місці введення*

Часто: периферичний набряк, набряк, порушення ходи, падіння, відчуття сп'яніння, незвичайні відчуття, підвищена втомлюваність.

Нечасто: генералізований набряк, набряк обличчя, скутість у грудях, біль, жар, спрага, озноб, загальна слабкість, нездужання, абсцес, запалення жирової тканини, реакції фоточутливості.

Рідко: гранульома, умисне заподіяння шкоди, заочеревинний фіброз, шок.

#### *Лабораторні дослідження*

Часто: збільшення маси тіла.

Нечасто: збільшення рівня креатинфосфокінази в крові, збільшення рівня глюкози в крові, зменшення кількості тромбоцитів, збільшення рівня креатиніну в крові, зменшення рівня калію в крові, зменшення маси тіла.

Рідко: зменшення рівня лейкоцитів у крові.

\* Підвищення рівня аланінамінотрансферази (АлАТ) та підвищення аспартатамінотрансфераз (АсАТ).

У деяких пацієнтів після припинення короткострокової або тривалої терапії прегабаліном спостерігалися симптоми відміни препарату. Повідомляли про такі реакції: безсоння, головний біль, нудота, тривожність, діарея, грипоподібний синдром, судоми, нервозність, депресія, суїцидальні думки, біль, гіпергідроз і запаморочення, які вказують на фізичну залежність. Цю інформацію слід повідомити пацієнту перед початком терапії.

Дані щодо відміни прегабаліну після тривалого застосування вказують на те, що частота виникнення та ступінь тяжкості симптомів відміни можуть бути дозозалежними.

*Діти.* Профіль безпечності прегабаліну, встановлений у процесі п'ятих досліджень за участю дітей з парціальними нападами з або без вторинної генералізації (12 - тижневе дослідження ефективності та безпеки у пацієнтів з парціальними нападами, n = 295; дослідження фармакокінетики та переносимості препарату, n = 65; відкрите дослідження з вивчення безпеки тривалістю два 1 рік, n = 54 і n = 431), був подібний до профілю, який спостерігався в дослідженнях у дорослих пацієнтів з епілепсією. До найпоширеніших несприятливих явищ, що спостерігалися при 12-тижневому дослідженні з лікуванням прегабаліном, були сонливість, гарячка, інфекції верхніх дихальних шляхів, підвищення апетиту, збільшення маси тіла та назофарингіт (див. розділи «Фармакодинаміка», «Фармакокінетика» та «Спосіб застосування та дози»).

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °C.

**Упаковка.** по 14 капсул у блістері, по 2 або по 4 блістери в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** АТ «Адамед Фарма», Польща/

Adamed Pharma S.A., Poland.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

вул. Марш. Дж. Пілсудського 5, 95-200, Паб'яніце,Польща/

ul. marsz. J. Pilsudskiego 5, Pabianice, 95- 200, Poland.